

INCREASING THE PIROXICAM SOLUBILITY BY COMPLEX FORMATION WITH PEG 6000

By IIS WAHYUNINGSIH

INCREASING THE PIROXICAM SOLUBILITY BY COMPLEX FORMATION WITH PEG 6000

By

Suhemi B Sembiring, Tedjo Yuwono, Iis Wahyuningsih
Faculty of Pharmacy, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta

Piroxicam is a potent analgetic-antipyretic agent, but it has a poor solubility in water. This properties usually could make problems in the absorption rate. This substance might be included in class II of Biopharceutic Classsification Systems. It means that the dissolution rate has a good corelation with the absorptic²³ rate. So the efforts of increasing the solubility of piroxicam is indeed needed. The aim of this study was to increase the solubility of piroxicam by complex formation with PEG 6000

The test were carried² out by dissolving of piroxicam in the solutions containing 0,000 M; 0,00167 M; 0,00208 M; 0,0025 M; 0,00292 M and 0,00333 M of PEG 6000 in water at 32 °C, 37 °C and 42 °C. The effect of complex formation to the piroxicam solubility determined by spectrofometer and the complex formation was detected by infrared spectroscopy. Then the result of solubility identified the complex stability constants and termodinamic parameter.

It was evident that the solubility of piroxicam in water increased signipicantly by adding the PEG 6000 because of the complex formation. The stability constants at 32 °C, 37 °C and 42 °C were: $1,20 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$; $145,01 \text{ M}^{-1}$ and $49,07 \text{ M}^{-1}$ r²⁰ ectively, while the ΔH was $-1,595 \times 10^{-6} \text{ cal mol}^{-1}$ ¹⁹ he ΔF were $-3210,43 \text{ cal mol}^{-1}$ and $-3064,44 \text{ cal mol}^{-1}$ and the ΔS was $10,52 \text{ cal mol}^{-1} \text{ deg}^{-1}$ and $9,88 \text{ cal mol}^{-1} \text{ deg}^{-1}$ at these temperatures. The complex of piroxicam-PEG 6000 was exothermic process, since the elevated temperature its solubility decreased. The data of infrared spectroscopy indicated that the complex formation of piroxicam-PEG 6000 was formed.

Key words : Piroxicam, PEG 6000, Complexation, Solubility

Introduction

Bioavailabilitas suatu obat sangat terkait dengan daya terapetiknya, aktivitas klinik dan aktivitas toksik obat tersebut. Pada pemakaian melalui pemberian oral, pada umumnya suatu produk obat bentuk padat mengalami beberapa tahap, yaitu tahap disintegrasi dari bentuk sediaan obat lalu deagregasi masing-masing ⁷ diikuti pelepasan obat, pelarutan obat dalam media *aqueous* (disolusi obat) dan absorpsi obat melalui membran sel menuju sirkulasi sistemik.

Untuk obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, laju pelarutan seringkali menjadi tahap penentu bioavailabilitas obat (Shargel dkk., 2005).

Piroksikam merupakan senyawa yang memiliki efek analgetik, antirematik, antiradang (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Piroksikam sangat sukar larut dalam air (Anonim, 1995). Untuk obat yang mempunyai sifat demikian, absorpsinya cenderung tidak teratur, lambat dan tidak sempurna (Ansel, 1985), sehingga diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutannya melalui pengembangan formulasi, agar obat dapat cepat terlepas dari sediaan, terlarut cepat dalam cairan tubuh, selanjutnya dapat dengan cepat diabsorpsi dan cepat menimbulkan efek.

Berbagai pendekatan telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati suatu obat. Dengan kemajuan teknologi di bidang farmasi, kelarutan suatu bahan tidak lagi menjadi kendala utama. Beberapa metode dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat, antara lain: melalui pembentukan garam, perubahan struktur internal kristal (polimorfi) atau penambahan suatu bahan penolong, misalnya bahan pembentuk kompleks, surfaktan dan *cosolven* (Yalkowsky, 1981).

Salah satu metode yang dapat dipilih adalah pembentukan kompleks. Berdasarkan sifat fisika kimianya, polivinilpirolidon (PVP), β -siklodektrin, polietilen glikol 4000 (PEG 4000) dan polietilen glikol 6000 (PEG 6000) terbukti dapat meningkatkan kecepatan kelarutan obat melalui pembentukan kompleks (Anonim, 1986). Polietilen glikol 6000 (PEG 6000) merupakan pembawa stabil yang bersifat mudah larut dalam air dan telah banyak digunakan sebagai pembawa dalam metode pembentukan kompleks. Jadi dilihat dari struktur kimia piroksikam dan PEG 6000, diperkirakan kelarutan piroksikam dapat ditingkatkan melalui kombinasi kedua bahan obat tersebut, yaitu dengan terbentuknya ikatan kompleks. Kenaikan kecepatan pelarutan pada pembentukan kompleks dicapai oleh efek kombinasi, yang paling bermakna adalah pengurangan ukuran partikel (Martin dkk., 1993), sedang faktor pendukung lain adalah naiknya kemampuan membasah dari bahan pembawa, pengurangan terjadinya penggumpalan dan pengumpulan partikel obat serta naiknya kelarutan obat karena adanya pembawa yang mudah

larut air, atau berbentuk polimorfi metastabil pada proses pembuatan pembentukan kompleks (Aguair dan Zelmer, 1969).

Mengingat bahwa piroksikam memiliki sifat-sifat biofarmasetik yang kurang baik yaitu kelarutannya sangat kecil maka pembentukan kompleks obat tersebut dapat dikembangkan dalam upaya untuk menaikkan kelarutannya

Method

1. Bahan

Bahan utama dari penelitian ini adalah piroksikam (derajat farmasi) (Calao), polietilenglikol 6000 (derajat farmasi) (NOF CORPORATION), masing-masing diperoleh dari PT. Otto Pharmaceutical Industries. Pelarut yang digunakan adalah air suling bebas CO₂ (Laboratorium Kimia Analisa UAD), NaOH (derajat analisis) (E Merck), methanol (derajat analisis), (E Merck).

13 2. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat alat uji kelarutan (Yuwono, 1987) seperti terlihat pada gambar 6, timbangan analitik (INABA Seisakisho Ltd), termometer, *magnetic stirrer*, *waterbath*, mikropipet, saringan *milipore* 0,45 µm, spektrofotometer UV-Vis 1700 PC (Shimadzu) dan spektrofotometer IR 8201 PC (Shimadzu) serta seperangkat alat gelas.

B. Jalan Penelitian.

1. Pembuatan Kurva Baku Piroksikam

Pembuatan kurva baku piroksikam dilakukan dalam larutan tanpa PEG 6000 maupun dengan PEG 6000 dibuat seri kadar 0,25 mg%; 0,5 mg%; 0,75 mg%; 1,0 mg%; 1,25 mg%; 1,5 mg% dan 1,75 mg%.

2. Uji Kelarutan Piroksikam dalam Beberapa Kadar Larutan PEG 6000 pada Beberapa Temperatur.

a. Orientasi kejenuhan larutan piroksikam

Sejumlah piroksikam berlebih (± 10 mg) dimasukkan ke dalam alat uji kelarutan yang berisi 35 ml larutan air suling bebas CO₂ dengan beberapa

kadar PEG 6000 kemudian diaduk dengan menggunakan pengaduk magnetik. Temperatur larutan diatur dengan menggunakan sirkulasi air yang berasal dari termosat. Percobaan dilakukan pada temperatur 32 °C, 37 °C dan 42 °C. Setelah itu dilakukan pengambilan cuplikan pada menit ke 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 dan seterusnya sampai larutan jenuh. Cuplikan diambil dengan cara pengurangan tekanan menggunakan *disposable polyethylene syringe* 40 ml melalui saringan *milipore* 0,45, kemudian diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV. Percobaan yang dilakukan sampai larutan menjadi jenuh dan dicatat waktu yang diperlukan, sebagai dasar percobaan berikutnya.

b. Uji kelarutan piroksikam dalam beberapa kadar larutan PEG 6000.

Uji kelarutan dilakukan dengan cara yang sama seperti pada percobaan orientasi, tetapi pengambilan sampel dimulai setelah larutan mulai jenuh. sebanyak lima kali dengan selang waktu pengambilan setengah jam. Replikasi dilakukan sebanyak tiga kali.

Serapan yang diperoleh digunakan untuk menentukan kadar piroksikam yang terlarut dengan menggunakan persamaan garis regresi *linear* yang diperoleh dari kurva baku.

3. Penentuan Interaksi antara Piroksikam dengan PEG 6000

Interaksi antara piroksikam dengan PEG 6000 dianalisis dengan membandingkan spektra inframerah campuran fisik dan kopresipitat piroksikam dengan PEG 6000 masing-masing dengan perbandingan 1:1. Campuran fisik dibuat dengan mencampurkan secara langsung piroksikam dengan PEG 6000. Kopresipitat dibuat dengan mencampur larutan piroksikam dalam methanol dan larutan PEG 6000 dalam air suling bebas CO₂, kemudian endapan yang terbentuk disentrifuse. Endapan diambil dan dikeringkan. Baik campuran fisik maupun kopresipitatnya dibuat pellet dengan KBr dan kemudian dilihat spektranya dengan spektrofotometer inframerah.

C. Analisis Data Penelitian

1. Kelarutan Piroksikam

Data kelarutan piroksikam dianalisis dengan menggunakan uji statistika *Kolmogorof-smirnof* untuk melihat data terdistribusi normal atau tidak, dan dilanjutkan uji *Levene* untuk mengetahui data homogen atau tidak. Apabila data terdistribusi normal dan homogen dilanjutkan dengan uji *Anova* dan uji *t* untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang bermakna. Dan apabila data tidak terdistribusi normal dan tidak homogen setelah uji *Levene* dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallis* dan dilengkapi dengan uji *Mann-Whitney*.

Persamaan garis hubungan konsentrasi PEG 6000 terhadap kelarutan piroksikam dianalisis dengan membandingkan harga koefisien korelasi r hitung terhadap r tabel dengan taraf kepercayaan 95%.

2. Penetapan Harga Stabilitas Kompleks dan Parameter Termodinamika

Data yang diperoleh dari uji kelarutan digunakan untuk menentukan harga tetapan stabilitas kompleks dan Parameter Termodinamika.

3. Interaksi antara Piroksikam dengan PEG 6000

Dilihat dari hasil spektra inframerah antara campuran fisik piroksikam dengan PEG 6000 dan kopesipitat piroksikam dengan PEG 6000, sehingga dapat diketahui terbentuk atau tidaknya kompleks antara piroksikam dengan PEG 6000.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Kurva Baku Piroksikam

Pembuatan kurva baku piroksikam dalam larutan PEG 6000 dalam berbagai kadar dibaca serapannya pada panjang gelombang serapan maksimumnya yaitu pada 353,4 nm, kemudian diperoleh persamaan kurva baku piroksikam seperti yang tertera pada tabel II.

Tabel II. Persamaan kurva baku piroksikam dalam beberapa konsentrasi PEG 6000

Kadar PEG 6000 (M)	Persamaan kurva baku	r hitung	r tabel
0,00000	$Y = 0,4378 X + 0,0023$	0,9996	0,811
0,00167	$Y = 0,4368 X - 0,0014$	0,9992	0,811
0,00208	$Y = 0,4497 X - 0,0237$	0,9996	0,811
0,00250	$Y = 0,4621 X + 0,0001$	0,9996	0,811
0,00292	$Y = 0,4410 X - 0,0153$	0,9996	0,811
0,00333	$Y = 0,4589 X - 0,0073$	0,9994	0,811

Dari semua persamaan tersebut, ternyata didapat koefisien korelasi yang lebih besar dari r dalam tabel dengan $P = 0,05$, maka persamaan kurva baku di atas menunjukkan adanya korelasi antara serapan dengan kadar piroksikam, dan persamaan kurva baku tersebut dapat dipakai sebagai persamaan garis *linear* untuk perhitungan kadar piroksikam selanjutnya.

Untuk mengetahui kurva baku piroksikam dengan beberapa kadar PEG 6000 berbeda bermakna atau tidak dilakukan uji *Anova*, ternyata tidak ada perbedaan yang bermakna. Dengan demikian sebenarnya dalam perhitungan kadar piroksikam selanjutnya dapat digunakan dengan salah satu persamaan regresi *linear* saja, tapi pada penelitian ini semua persamaan regresi *linear* digunakan sesuai dengan kadar PEG 6000 masing-masing. Hal ini dilakukan untuk memperkecil kesalahan dalam perhitungan hasil kelarutan piroksikam.

Uji Kelarutan Piroksikam dalam Beberapa Kadar Larutan PEG 6000 pada Temperatur 32 °C, 37 °C dan 42 °C

Hasil orientasi kejenuhan piroksikam diperoleh hasil bahwa waktu jenuh larutan piroksikam dicapai setelah jam ke-5, sehingga pengambilan sampel dilakukan setelah jam ke-5.

Hasil uji kelarutan dalam larutan PEG 6000 beberapa kadar pada temperatur 32 °C dalam satuan kadar Molar (M) tersaji dalam tabel III. Hubungan antara kelarutan piroksikam (M) dan kadar PEG 6000 (M) dilakukan pada kadar 0,00000 M; 0,00167 M; 0,00208 M; 0,00250M; 0,00292 M dan 0,00333 M

4 menghasilkan persamaan garis regresi linear $Y = 0,030524X + 0,000158$ dengan koefisien korelasi (r) = 0,8237. Kelarutan piroksikam terus meningkat dengan peningkatan kadar PEG 6000. Hal ini disebabkan oleh terjadinya ikatan kompleks antara piroksikam dengan PEG 6000 semakin banyak.

Dari perhitungan *Kolmogorof-smirnof*, diperoleh data tidak terdistribusi normal. Untuk mengetahui kelarutan piroksikam dengan beberapa kadar PEG 6000 berbeda bermakna atau tidak dilakukan uji *Kruskal-Wallis*, ternyata ada perbedaan yang bermakna. Untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna antar kadar dilakukan uji *Mann Whitney*. Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan bahwa kelarutan piroksikam pada temperatur 32 °C dengan penambahan PEG 6000 pada semua kadar yang digunakan memberikan peningkatan kelarutan piroksikam secara bermakna, kecuali pada kadar PEG 6000 0,00000 M dengan 0,00167 M; 0,00208 M dengan 0,00250 M dan 0,00292 M dengan 0,00333 M tidak memberikan perbedaan secara bermakna. Lebih jelas lagi seperti tersaji dalam tabel IX. Hal ini kemungkinan terjadi karena kadar PEG 6000 yang digunakan jaraknya terlalu dekat.

Tabel VIII. Hasil kelarutan piroksikam dalam beberapa kadar larutan PEG 6000 pada temperatur 32 °C

Kadar PEG 6000 (M)	Kelarutan piroksikam (M)
0,00000	$1,78 \times 10^{-4} \pm 4,43 \times 10^{-5}$
0,00167	$1,84 \times 10^{-4} \pm 4,24 \times 10^{-5}$
0,00208	$2,09 \times 10^{-4} \pm 4,45 \times 10^{-5}$
0,00250	$2,07 \times 10^{-4} \pm 4,43 \times 10^{-5}$
0,00292	$2,78 \times 10^{-4} \pm 4,08 \times 10^{-5}$
0,00333	$2,73 \times 10^{-4} \pm 4,53 \times 10^{-5}$

Hasil uji kelarutan dalam larutan PEG 6000 beberapa kadar pada temperatur 37 °C dalam satuan kadar Molar (M) tersaji dalam tabel IV. Hubungan antara kelarutan piroksikam (M) dan kadar PEG 6000 (M) dilakukan pada kadar 0,00000 M; 0,00167 M; 0,00208 M; 0,00250 M; 0,00292 M dan 0,00333 M

4 menghasilkan persamaan garis regresi linear $Y = 0,020663X + 0,000146$ dengan koefisien korelasi (r) = 0,8520.

Dari perhitungan *Kolmogorof-smirnof*, diperoleh data terdistribusi normal. Untuk selanjutnya analisis data menggunakan uji statistik *Levene* untuk melihat apakah data homogen atau tidak, didapat hasil bahwa data tidak homogen. Untuk mengetahui kelarutan piroksikam dengan beberapa kadar PEG 6000 berbeda bermakna atau tidak dilakukan uji *Kruskal-Wallis*, ternyata ada perbedaan yang bermakna. Untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna antar kadar dilakukan uji *Mann Whitney*. Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan bahwa kelarutan piroksikam pada temperatur 37 °C dengan penambahan PEG 6000 pada semua kadar yang digunakan memberikan peningkatan kelarutan piroksikam secara bermakna, kecuali pada kadar PEG 6000 0,00000 M dengan 0,00167 M dan 0,00292 M dengan 0,00333 M tidak memberikan perbedaan secara bermakna. Lebih jelas lagi seperti tersaji dalam tabel XI.

Table X. Hasil kelarutan piroksikam dalam beberapa kadar larutan PEG 6000 pada temperatur 37 °C

Kadar PEG 6000 (M)	Kelarutan piroksikam (M)
0,00000	$1,56 \times 10^{-4} \pm 3,02 \times 10^{-5}$
0,00167	$1,57 \times 10^{-4} \pm 2,67 \times 10^{-5}$
0,00208	$1,79 \times 10^{-4} \pm 2,94 \times 10^{-5}$
0,00250	$1,85 \times 10^{-4} \pm 2,82 \times 10^{-5}$
0,00292	$2,16 \times 10^{-4} \pm 2,89 \times 10^{-5}$
0,00333	$2,22 \times 10^{-4} \pm 2,81 \times 10^{-5}$

Hasil uji kelarutan dalam larutan PEG 6000 beberapa kadar pada temperatur 42 °C dalam satuan kadar Molar (M) tersaji dalam tabel V. Hubungan antara kelarutan piroksikam (M) dan kadar PEG 6000 (M) dilakukan pada kadar 0,00000 M; 0,00167 M; 0,00208 M; 0,00250 M; 0,00292 M dan 0,00333 M menghasilkan persamaan garis regresi linear $Y = -0,00917X + 0,000184$ dengan koefisien korelasi (r) = -0,5305.

Dari perhitungan *Kolmogorof-smirnof*, diperoleh data terdistribusi normal. Untuk selanjutnya analisis data menggunakan uji statistik *Levene* untuk melihat apakah data homogen atau tidak, didapat hasil bahwa data tidak homogen. Untuk mengetahui kelarutan piroksikam dengan beberapa kadar PEG 6000 berbeda bermakna atau tidak dilakukan uji *Kruskal-Wall*, ternyata ada perbedaan yang bermakna. Untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna antar kadar dilakukan uji *Mann Whitney*. Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan bahwa kelarutan piroksikam pada temperatur 42 °C dengan penambahan PEG 6000 pada semua kadar yang digunakan memberikan peningkatan kelarutan piroksikam secara bermakna, kecuali pada kadar PEG 6000 0,00167 M dengan 0,00250 M tidak memberikan perbedaan secara bermakna. Lebih jelas lagi seperti tersaji dalam tabel XII.

Tabel XIII. Hasil kelarutan piroksikam dalam beberapa kadar larutan PEG 6000 pada temperatur 42 °C

Kadar PEG 6000 (M)	Kelarutan piroksikam (M)
0,00000	$2,01 \times 10^{-4} \pm 1,82 \times 10^{-5} *$
0,00167	$1,46 \times 10^{-4} \pm 2,09 \times 10^{-5}$
0,00208	$1,59 \times 10^{-4} \pm 2,16 \times 10^{-5}$
0,00250	$1,47 \times 10^{-4} \pm 1,74 \times 10^{-5}$
0,00292	$1,64 \times 10^{-4} \pm 2,41 \times 10^{-5}$
0,00333	$1,75 \times 10^{-4} \pm 2,15 \times 10^{-5}$

Dari hasil percobaan pada ketiga temperatur menunjukkan bahwa kelarutan piroksikam semakin kecil dengan meningkatnya suhu percobaan. Hal ini terjadi karena proses pelarutan kompleks piroksikam dengan PEG 6000 melepaskan panas yang disebut proses larut eksotermik. Hal ini menunjukkan bahwa temperatur memiliki pengaruh terhadap kelarutan piroksikam dalam beberapa kadar PEG 6000.

Penetapan Harga Stabilitas Kompleks dan Parameter Termodinamika pada Beberapa Temperatur

Penetapan harga tetapan stabilitas kompleks (K) dan parameter termodinamika pada beberapa temperatur percobaan dilakukan dengan membuat persamaan garis regresi *linear* antara konsentrasi PEG 6000 dengan kelarutan piroksikam, nilai *slope* dan *intersep* digunakan untuk menghitung nilai K. Harga K ini digunakan untuk menghitung parameter termodinamika pada proses pembentukan kompleks.

Tabel VI. Harga tetapan stabilitas kompleks dan parameter termodinamika

Temperatur (°C)	Tetapan Stabilitas Kompleks(K) (M ⁻¹)	Parameter Termodinamika		
		ΔH (kal mol ⁻¹)	ΔF (kal mol ⁻¹)	ΔS (kal mol ⁻¹ der ⁻¹)
32 °C	200	-12121	-3210	-29,2
37 °C	145	-12121	-3064	-29,2

Pada penetapan harga tetapan stabilitas kompleks diperoleh harga tetapan stabilitas kompleks (K) yang semakin kecil dengan meningkatnya suhu, hal ini menunjukkan bahwa semakin meningkatnya suhu, kompleks yang terbentuk semakin sedikit atau semakin tidak stabil.

Pada penetapan parameter termodinamika dihasilkan harga ΔH negatif hal ini menunjukkan bahwa proses kompleksasi yang terjadi antara piroksikam dan PEG 6000 berlangsung secara eksotermik atau melepaskan panas. Hal ini ditunjukkan dalam percobaan dimana kenaikan temperatur, menyebabkan kelarutan piroksikam semakin kecil. Harga ΔF yang didapat negatif dan harga ΔS juga negatif menunjukkan bahwa proses kompleksasi berlangsung secara tidak spontan (Martin dkk, 1993).

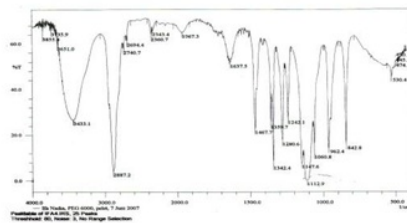
Evaluasi Interaksi Piroksikam dan PEG 6000 secara Spektroskopi Inframerah

Untuk mengetahui interaksi antara piroksikam dengan PEG 6000 dianalisis secara spektroskopi inframerah dari senyawa piroksikam(gambar 3),

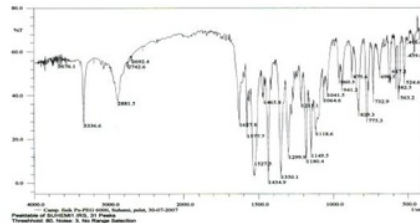
PEG 6000 (gambar 4), campuran fisik piroksikam dengan PEG 6000 (gambar 5) dan kopresipitat piroksikam dengan PEG 6000 (gambar 6).

Interpretasi spektra inframerah ditekankan pada pergeseran pita-pita puncak, pola, serta intensitas spektra pada daerah bilangan gelombang yang karakteristik pada spektra piroksikam, PEG 6000, campuran fisik piroksikam-PEG 6000 dan kopresipitat piroksikam-PEG 6000. . Dalam menginterpretasikan hasil spektra inframerah ini dititik beratkan pada daerah sekitar $3650 - 3200 \text{ cm}^{-1}$ (rentangan O-H), $3500 - 3100 \text{ cm}^{-1}$ (rentangan N-H), $3000 - 2850 \text{ cm}^{-1}$ (rentangan C-H), $1800 - 1600 \text{ cm}^{-1}$ (rentangan C=O), serta $1350 - 1150 \text{ cm}^{-1}$ (rentangan S=O) (Sastrohamidjojo dan Sardjoko, 1982). Pergeseran puncak dan bilangan gelombang yang penting dan karakteristik tersebut dapat dilihat pada gambar 5 dan 6.

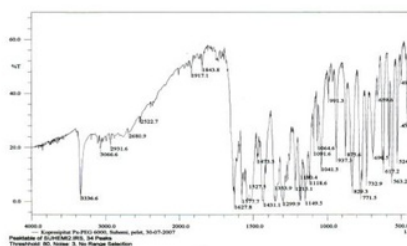
Gambar 3. Spektrum inframerah piroksikam



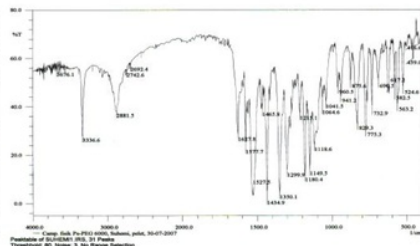
Gambar 4. Spektrum inframerah PEG 6000



Gambar 5. Spektrum inframerah campuran fisik piroksikam-PEG 6000



Gambar 6. Spektrum kopresipitat piroksikam-PEG 6000

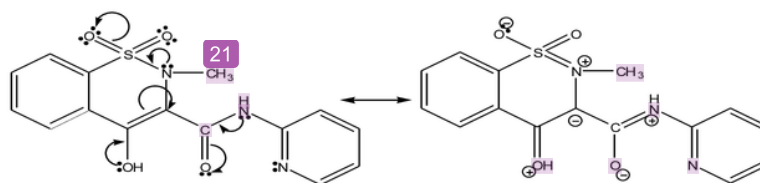


Setelah melihat hasil dari spektra senyawa-senyawa tunggal dari piroksikam dan PEG 6000 dapat dibandingkan dengan hasil campuran fisik serta kopresipitat dari kedua senyawa tersebut. Rentangan N-H amida muncul pada panjang gelombang $3336,6\text{ cm}^{-1}$ baik untuk campuran fisik maupun kopresipitat, pada campuran fisik dengan intensitas sedang tetapi pada kopresipitat intensitas kuat. Adanya amida sekunder ditunjukkan dengan intensitas sedang pada campuran fisik dan intensitas kuat pada kopresipitat pada panjang gelombang $1577,7\text{ cm}^{-1}$. Rentangan C=C muncul dengan intensitas sedang pada campuran fisik dan intensitas kuat pada kopresipitat pada panjang gelombang $1577,7\text{ cm}^{-1}$. Rentangan C-H aromatik muncul pada panjang gelombang $3066,6\text{ cm}^{-1}$ spektra kopresipitat dengan intensitas sedang tetapi pada spektra campuran fisik tidak muncul. Rentangan S=O muncul pada panjang gelombang $1350,1\text{ cm}^{-1}$ dengan intensitas kuat pada campuran fisik tetapi pada kopresipitat tidak muncul. Rentangan C-O muncul pada panjang gelombang $1180,4\text{ cm}^{-1}$ dengan intensitas sedang pada campuran fisik dan intensitas kuat pada kopresipitat. Rentangan C=O muncul pada panjang gelombang $1627,8\text{ cm}^{-1}$ dari spektra campuran fisik intensitas sedang dan intensitas kuat pada kopresipitat. Dan spektra O-H pada campuran fisik maupun kopresipitat muncul pada panjang gelombang $3336,6\text{ cm}^{-1}$ dengan intensitas kuat.

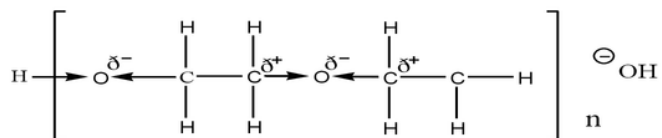
Dari gambar dapat dilihat terjadi beberapa pergeseran pita spektra gugus-gugus tertentu. Hal ini dapat dijadikan petunjuk untuk menganalisis kompleks yang terjadi antara piroksikam dengan PEG 6000. Beberapa Spektra campuran fisik piroksikam dengan PEG 6000 dan spektra kopresipitat piroksikam dengan PEG 6000 ada yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa pada campuran fisik piroksikam dengan PEG 6000 juga terbentuk kompleks, yang kemungkinan terjadi karena campuran fisik piroksikam-PEG 6000 mendapat tekanan yang cukup besar pada saat dibuat pellet dengan KBr.

Kompleks piroksikam dengan PEG 6000 terjadi melalui interaksi elektrostatik hasil delokalisasi elektron antara piroksikam dan PEG 6000 sehingga memungkinkan terjadinya reaksi. Delokalisasi elektron pada piroksikam dapat

dilihat pada gambar 7. Perubahan muatan parsial elektron molekul PEG 6000 terjadi karena adanya induksi atom O yang bersifat elektronegatif, sehingga menarik elektron-elektron atom C di sekitar yang mengakibatkan atom C disekitarnya bermuatan parsial positif, sedangkan atom O bermuatan parsial negatif dapat dilihat pada gambar 8. Sehingga muatan positif pada piroksikam akan berinteraksi dengan muatan parsial negatif pada PEG 6000, dan muatan negatif piroksikam akan berinteraksi dengan muatan parsial positif pada PEG 6000. sehingga akan terjadi ikatan kompleks hasil interaksi tersebut.



Gambar 7. Delokalisasi Elektron Piroksikam



Gambar 8. Pengaruh elektronegatifitas atom O terhadap muatan parsial PEG 6000

KESIMPULAN

1. Piroksikam dapat membentuk kompleks dengan PEG 6000 ditandai dengan meningkatnya kelarutan dari piroksikam.
2. Semakin tinggi kadar PEG 6000 semakin banyak kompleks yang terbentuk, sehingga kelarutan piroksikam meningkat.
3. Pada suhu 32 °C, 37 °C dan 42 °C terjadi peningkatan kelarutan piroksikam secara bermakna dengan penambahan kadar PEG 6000. Pembentukan

kompleks piroksikam dengan PEG 6000 semakin kecil dengan meningkatnya suhu, sehingga kelarutan piroksikam juga semakin kecil .

4. Harga tetapan stabilitas kompleks (K) piroksikam dengan PEG 6000 pada suhu 32 °C dan 37 °C berturut-turut 200 M⁻¹ dan 145 M⁻¹ . Harga parameter termodinamika pada proses pembentukan kompleks piroksikam dengan PEG 6000 antara lain: $\Delta H = -12121 \text{ kal mol}^{-1}$, harga ΔF pada suhu 32 °C dan 37 °C berturut-turut $-3210 \text{ kal mol}^{-1}$ dan $-3064 \text{ kal mol}^{-1}$ serta harga ΔS sama yaitu $-29,2 \text{ kal mol}^{-1} \text{ der}^{-1}$.

DAFTAR PUSTAKA

- 11 Aguir, A.J., and Zelmer, J.E., 1969, Dissolution Behaviour of Polymorphs of Chloramphenicol Palmitate and Mefenamic Acid, *J. Pharm., Sci.*, 58, 983-987.
- Anonim, 1986, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 433-439, American Pharmaceutical Association, Washington.
- 3 Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia, Edisi IV*, 508-509, 683, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim, 2017, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi V, 241-242, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Ansel, H.C., 1985, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Alih bahasa Farida Ibrahim , Edisi IV, 124-134, 244-272, Jakarta :UI Press.
- 10 Bustamante, C., and Bustamante, P., 1996, Nonlinear Enthalpy-Entropy Composition for the Solubility of Phenacetin in Dioane-Water Solvent Mixtures, *J. Pharm. Sci.*, 85, 1109-1110.
- 8 Dhanaraju, M. D., Kumaran, K. S., Baskaran, T., and Moorthy, M. S., 1998, Enhancement of Bioavailability of Griseofulvin by its Complexation with β -Cyclodextrin, *Drug-Dev. Ind. Pharm.*, 24 , 583-587.
- 16 Martin, A., Bustamante, P., and Chun, A.H.C., 1993, *Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*, 212-242, 342, Lea and Febiger, Philadelphia, USA
- Moechtar, A., 1989, *Farmasi Fisika*, 3, *Bagian Dispersi Padat dan Larutan*, Gadjah Mada universitas Press, Yogyakarta.

Ozdemir, N., and Ordu, s., 1998, Improvement of Dissolution Properties of Furosemid by Complexation with β -cyclodextrin, *Drug-Dev. Ind. Pharm.*, 24(1), 19-25.

Sastrohamidjojo, H., dan Sardjoko (editor), 1982, *Spektroskopi Inframerah*, 17-46, Liberty, Yogyakarta.

14 Shargel, L., Pong, S.W., and Yu, A.B.C., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th ed, 411-450, The McGraw-Hill, Singapore.

12 Siswandono, dan Soekardjo, B., 2000, *Kimia Medisinal*, Edisi II, 306. Universitas Airlangga Press, Surabaya.

6 Villers, M M., Liebenberg, W., Malan, S. F., Gieber, J. J., 1999, The Dissolution and Complexing Properties of Ibuprofen and ketotifen when mixing with N-Methylglucamine, *Drug-Dev. Ind. Pharm.*, 25, 967-972.

Voigt, R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Edisi V, alih bahasa Soendani Noerono Soewandi, 165-202, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.

Yalkowsky, S. H., 1981. *Techniques of Solubilization of Drugs*, 12-13, 133-157, Marcel Dekker, Inc., New York.

INCREASING THE PIROXICAM SOLUBILITY BY COMPLEX FORMATION WITH PEG 6000

ORIGINALITY REPORT

14%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

- | | | |
|---|--|---------------|
| 1 | jogjapress.com
Internet | 48 words — 1% |
| 2 | pt.scribd.com
Internet | 38 words — 1% |
| 3 | www.docstoc.com
Internet | 35 words — 1% |
| 4 | vdocuments.site
Internet | 35 words — 1% |
| 5 | repository.unej.ac.id
Internet | 30 words — 1% |
| 6 | (Tony) Tong, Wei-Qin, and Hong Wen. "Applications of Complexation in the Formulation of Insoluble Compounds", Water-Insoluble Drug Formulation Second Edition, 2008.
Crossref | 28 words — 1% |
| 7 | repository.usu.ac.id
Internet | 27 words — 1% |
| 8 | Ahmed, I.S.. "In vitro and in vivo evaluation of a fast-disintegrating lyophilized dry emulsion tablet containing griseofulvin", European Journal of Pharmaceutical Sciences, 200709
Crossref | 26 words — 1% |
| 9 | Firda DIMAWARNITA, TRI - PANJI. "Sintesis karboksimetil | |

selulosa dari sisa baglog jamur tiram (*Pleurotus ostreatus*) (Synthesis of carboxymethyl cellulose from ex-baglog of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*))", E-Journal Menara Perkebunan, 2018

Crossref

25 words — 1%

10 P. L. Antoine Overbeeke. "The Temperature Dependence of Enzymatic Kinetic Resolutions Reveals the Relative Contribution of Enthalpy and Entropy to Enzymatic Enantioselectivity", Biocatalysis and Biotransformation, 02/01/1999

Crossref

22 words — 1%

11 C WERMUTH. "Chemical and Physicochemical Solutions to Formulation Problems", The Practice of Medicinal Chemistry, 2003

Crossref

22 words — 1%

12 anzdoc.com

Internet

21 words — 1%

13 es.scribd.com

Internet

20 words — 1%

14 farmasi.ugm.ac.id

Internet

18 words — < 1%

15 patents.google.com

Internet

18 words — < 1%

16 Yamaguchi, M.. "Formulation of an ophthalmic lipid emulsion containing an anti-inflammatory steroidal drug, difluprednate", International Journal of Pharmaceutics, 20050914

Crossref

17 words — < 1%

17 repository.wima.ac.id

Internet

16 words — < 1%

18 Ayu Rochmawati, Syahrul Ardiansyah. "Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Bonggol Nanas (*Ananas comusus* L.) pada Tikus yang Di induksi Aloksan",

16 words — < 1%

19 Paul W. Chun. "Uncovering the innate thermodynamic quantities in protein unfolding", International Journal of Quantum Chemistry, 1999

13 words — < 1%

Crossref

20 J. M. Dick. "Temperature, pressure, and electrochemical constraints on protein speciation: Group additivity calculation of the standard molal thermodynamic properties of ionized unfolded proteins", Biogeosciences, 07/21/2006

12 words — < 1%

Crossref

21 Miraglia, L., S. Pagliarusco, E. Bordini, S. Martinucci, and M. Pellegatti. "Metabolic Disposition of Casopitant, a Potent Neurokinin-1 Receptor Antagonist, in Mice, Rats, and Dogs", Drug Metabolism and Disposition, 2010.

11 words — < 1%

Crossref

22 www.slideshare.net

Internet

11 words — < 1%

23 bdigital.zamorano.edu

Internet

11 words — < 1%

24 www.stikes-bth.ac.id

Internet

10 words — < 1%

25 www.scribd.com

Internet

9 words — < 1%